

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) № de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.166.316

(21) № d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.00514

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 7 janvier 1972, à 16 h 20 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 33 du 17-8-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 21/00/C 07 d 99/00.

(71) Déposant : Société dite : TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., résidant au Japon.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, Paris (8).

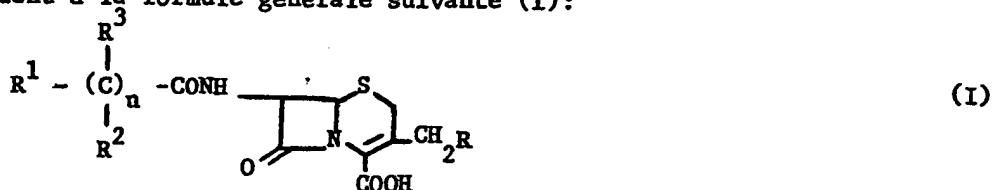
(54) Procédé de production de céphalosporines.

(72) Invention de : Toshiyasu Ishimaru et Yutaka Kodama.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de production d'une substance antibiotique, et plus particulièrement un nouveau procédé de production des céphalosporines.

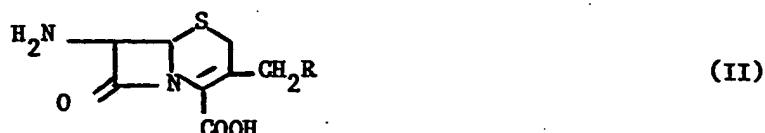
Les céphalosporines que l'on prépare par le procédé selon l'invention répondent à la formule générale suivante (I):



10 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe acétoxy, alcoxy ou un groupe S-R' (R' représente un groupe alcoyle, aryle ou hétérocyclique), R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle, aryle, aralcoyle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocyclique substitué ou non substitué, ou bien R¹ et R² peuvent former conjointement un noyau, R³ représente un atome 15 d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe hydroxyle, amino, alcoylamino, azido, alcoyoxy, alcoylthio, benzyloxycarbonyle, benzhydroxycarbonyle, β-halo-éthoxycarbonyle, β,β,β-trihaloéthoxycarbonyle ou alcoxycarbonyle, et n est égal à 0 ou 1.

20 Ces céphalosporines, telles que, par exemple l'acide 7-(2-thiénylacétamido)céphalosporanique, l'acide 7-(α-aminophénylacétamido)-céphalosporanique, l'acide 25 7-(α-aminophénylacétamido)-3-désacétoxycéphalosporanique, l'acide 7-(α-aminophénylacétamido)-3-méthoxyméthyl-3-céphem-4-carboxylique, l'acide 7-[1-(1H)-tétrazolylacétamido]-3-[2-5-méthyl-1,3,4-thiadiazolylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique, l'acide 7-[α-amino-(p-hydroxyphényle)-acétamido]-3-désacétoxycéphalosporanique, etc... possèdent des propriétés antibactérielles puissantes contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, et sont très supérieures comme médicament contre les maladies chez l'être humain et les animaux.

30 Jusqu'à présent, on utilise pour préparer ces céphalosporines un procédé, tel que le procédé de Schotten Baumann selon lequel on dissout un sel de métal alcalin des acides 7-aminocéphalosporaniques ayant la formule (II).



35

dans laquelle R est tel que défini ci-dessus,
dans de l'eau, puis le fait réagir avec des halogénures d'acides, ou bien un procédé qui consiste à dissoudre un sel de trialcoylamine ayant la formule (II) dans un solvant organique et à faire réagir les dérivés réactifs d'acide carboxylique suivant la technique utilisant un agent de liaison à acide.

Toutefois, comme le procédé de Schöttèn Baumann est en général réalisé dans des conditions alcalines, il y a clivage du noyau β -lactame instable dans une molécule du composé (II) de sorte que la pureté du composé résultant (I) devient extrêmement mauvaise et que son rendement est faible. D'autre part, 5 comme la réaction dans un solvant non aqueux du sel de trialcoylamine de formule (II) utilisé comme matière première est régulière, mais que son rendement est faible, et qu'il y a clivage du noyau β -lactame, il est nécessaire pour séparer et purifier le produit résultant désiré d'avoirs recours à des stades compliqués qui sont très difficiles à réaliser au point de vue industriel.

10 On a alors trouvé un procédé d'obtention du composé de formule (I) selon lequel on dissout le composé de formule (II) dans un solvant non aqueux, afin d'empêcher le clivage du noyau β -lactame du composé de formule (II) et selon lequel la réaction d'acylation qui suit est réalisée avec un bon rendement, excepté quand on utilise un sel de trialcoylamine. Plusieurs articles concernant 15 cette technique ont été jusqu'à présent publiés. Parmi ceux-ci, on peut citer le procédé de protection du groupe carboxylique de l'acide 7-aminocéphalosporanique avec un groupe trialcoylsilyle (brevet britannique n° 1 073 530 (1967) et C.A. 68, 12984 (1968)).

Selon ces procédés, le composé de formule (II) protégé par le groupe 20 trialcoylsilyle possède de bonnes propriétés de dissolution dans divers solvants, et l'élimination du groupe de protection après l'acylation est très facile; on obtient de plus un rendement excellent en produit désiré.

Toutefois, ces procédés classiques connus en soi nécessitent la réaction 25 d'une quantité excessive de chlorure de trialcoylsilyle, de N-triméthylsilyldiéthylamine, d'hexaméthyldisilazane, etc..., à l'état de solvant coopératif à une température comprise entre 60°C et 90°C ou supérieure pendant une longue période de temps, avec le composé de formule (II), pour préparer des dérivés trialcoylsilyliques du composé de formule (II), et le rendement en produit n'est pas toujours bon. Ces procédés ne sont donc pas avantageux et sont dangereux du 30 point de vue industriel.

Il résulte de nombreuses recherches réalisées par la Demandereuse tendant à découvrir un groupe de protection qui permette au composé de formule (II) de se dissoudre facilement dans un solvant non aqueux, et qui soit facile à préparer, et à éliminer après l'acylation, que le groupe silyle contenant au moins 35 une liaison C-O-Si dans une molécule est un groupe de protection nettement supérieur au groupe silyle contenant une liaison C-Si représentant seulement le chlorure de trialcoylsilyle classique.

Un objet de l'invention est donc de fournir un procédé perfectionné pour produire des céphalosporines.

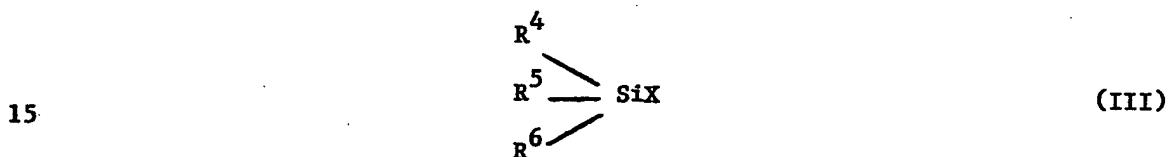
40 Un autre bjet de l'invention est de fournir un procédé d'acylation des

acides 7-aminocéphalosporaniques pour produire des céphalosporines d'une manière avantageuse du point de vue industriel.

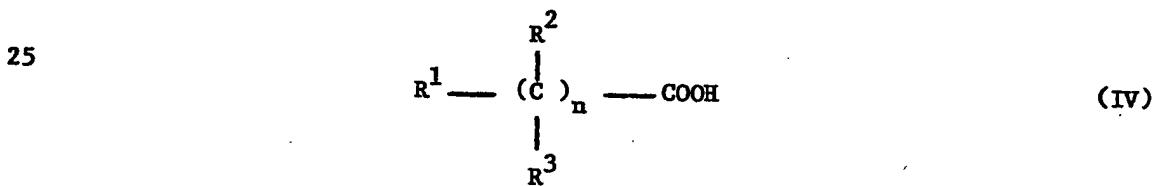
L'invention a également pour objet de fournir un procédé pour protéger des acides 7-aminocéphalosporaniques avec un composé silyle contenant au moins 5 une liaison C-O-Si dans une molécule et pour éliminer le groupe de protection après son acylation en vue de produire les céphalosporines.

Ces objets et d'autres encore ressortiront de la description détaillée ci-après.

Selon le procédé de l'invention, on prépare les céphalosporines en faisant 10 réagir l'acide 7-aminocéphalosporanique de formule (II) avec des halogénures de silyle ayant la formule générale (III) ci-après, en présence d'une amine tertiaire.



15 dans laquelle R^4 et R^5 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alcoyle, haloalcoyle, aryle, aralcoyle, alcoyloxy, haloalcoyloxy, alcoxyalcoyle, aryloxy, aralcoyloxy, ou un atome d'halogène, R^5 représente 20 un groupe alcoyloxy, aryloxy, haloalcoyloxy ou aralcoyloxy, et X représente un atome d'halogène, en faisant réagir le produit obtenu ci-dessus en présence d'un agent de liaison acide avec des dérivés réactifs d'acide carboxylique ayant la formule générale (IV) ci-après:



25 dans laquelle les symboles sont tels que définis dans la formule précédente, puis en solvolysant le produit.

30 L'amine tertiaire utilisée selon l'invention comprend, par exemple la trialcoylamine, la N-méthylpipéridine, la N-méthyl-morpholine, etc...

Les halogénures de silyle ayant la formule générale (III) comprennent 35 le chlorure de méthylidiméthoxysilyle, le dichlorure de méthylméthoxysilyle, le dichlorure de chlorométhyl(méthoxy)silyle, le dichlorure de diméthoxysilyle, le chlorure de triméthoxysilyle, le chlorure de diméthylmonométhoxysilyle, le dichlorure de monométhylmonoéthoxysilyle, le dichlorure de diéthoxysilyle, le chlorure de triéthoxysilyle, le dichlorure de dibutoxysilyle, le chlorure de tributoxysilyle, le dichlorure de bis(β -chloroéthoxy)silyle, le chlorure de 40 tris(β -chloroéthoxy)silyle, le dichlorure de phénylméthoxysilyle, le dichlorure

de diphenoxysilyle, le dichlorure de dibenzyloxyssilyle, etc...

Les acides carboxyliques ayant la formule générale (IV) comprennent par exemple l'acide phényl-acétique, l'acide α -phénoxyacétique, l'acide α -phénoxypropionique, l'acide α -phénoxybutyrique, l'acide diphenoxycétique, l'acide 5 diphénylacétique, l'acide naphtylacétique, l'acide naphtoxyacétique, l'acide α -aminophénylacétique, l'acide α -chlorophénylacétique, l'acide α -bromo-phénylacétique, l'acide α -azido-phénylacétique, l'acide mandélique, l'acide α -methylthiophénylacétique, l'acide α -éthoxycarbonylphénylacétique, l'acide thiényl-acétique, l'acide tétrazolylacétique, l'acide 1-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide α -benzyloxycarbonylphénol-acétique, l'acide 3-phényl-5-méthyl-4-isothiazolylcarboxylique, l'acide N-(éthoxycarbonylpropèn-2-yl)- α -aminophénylacétique, l'acide N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)- α -aminophénylacétique, l'acide N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)- α -amino-(p-hydroxyphénol)acétique, etc... Ces dérivés réactifs comprennent les halogénures d'acides, 10 les anhydrides d'acides, les anhydrides d'acides mixtes avec des acides organiques ou inorganiques, les esters actifs, les azides d'acides, les cyanures d'acides, les amides d'acides actifs, etc... et on utilise de préférence les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides mixtes, ou les amides d'acides actifs. Les anhydrides d'acides mixtes comprennent par exemple les anhydrides 15 d'acide avec un acétate substitué, un carbonate d'alcoyle, un carbonate d'aryle ou un carbonate d'aralcoyle. Les esters actifs comprennent, par exemple, l'ester cyanométhylique, l'ester phénylique substitué, l'ester benzylique substitué, l'ester thiophénylique substitué, etc... Les amides d'acides mixtes comprennent par exemple la N-acylsaccharine, la N-acylimidazole, le N-acylbenzoylamide, la 20 N,N-dicyclohexyl-N-acylurée, le N-acylsulfonamide, etc... Quand le composé de formule (IV) est un acide alpha-aminé, le produit désiré peut être obtenu avec un rendement élevé en utilisant un anhydride cyclique, tel que l'oxazolidine-2, 5-dione; des anhydrides d'acides mixtes dans lesquels le groupe amino est protégé sous la forme de base de Schiff, telle que les aldéhydes, les cétones, la 25 β -dicétone, l'ester de l'acide β -cétonique ou l'amide mono ou di-substitué de l'acide β -cétonique; ou le chlorhydrate du chlorure d'acide.

L'agent de liaison acide de cette réaction comprend la trialcoylamine, la N,N-dialcoylaniline, la pyridine et ses homologues, la quinoline et ses homologues, la N-alcoylmorpholine, la N-alcoylpipéridine, etc... et on utilise plus 30 particulièrement la pyridine, les picolines, les lutidines, la N,N-diméthylaniline, etc...

Pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention, on met en suspension le composé de formule (II) dans un solvant convenable, tel que par exemple le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le chlorure d'éthylène, le trichloro-40 éthane, le trichlène, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le dioxane, l'éther

diméthylique d'éthylène glycol, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, etc.. et on ajoute à la suspension résultante l'amine tertiaire, la solution contenant 0,5 à 2,5 moles du composé de formule (III) et un léger excès d'agent de liaison acide, puis on chauffe à une température comprise entre 20°C et 90°C pendant 5 quelques minutes et on refroidit à une température inférieure à la température ambiante. La réaction se déroule extrêmement rapidement et prend la forme d'un gel ou devient transparente sous la forme d'une solution jaune clair. Comme solvant du composé de formule (III) on peut utiliser le benzène, le toluène, le xylène, l'acétate d'éthyle, etc... en plus des solvants indiqués ci-dessus.

10 On ajoute alors au mélange, tout en refroidissant, ou à la température ambiante, des dérivés réactifs du composé de formule (IV) jusqu'à ce qu'ils aient réagi suffisamment, puis on ajoute une petite quantité d'eau et (ou) d'alcools tels que, par exemple, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'alcool propylique, l'alcool butylique, etc... de sorte que les dérivés silyliques 15 soient décomposés.

On réalise habituellement cette solvolysé à la température ambiante ou tout en refroidissant légèrement et l'hydrogène actif du groupe carboxylique ou du groupe amidon est régénéré.

Il est très avantageux que la quantité utilisée du composé de formule(III) 20 dans l'invention soit extrêmement faible et comprise entre 0,5 et 2,5 moles par rapport au composé de formule (II) afin de permettre la silylation, que la réaction avec les dérivés réactifs du composé de formule (IV) permette une acylation à un rendement élevé et que le groupe silyle soit simplement éliminé par décomposition par addition du solvant.

25 Etant donné que le composé de formule (III) se décompose avec une faible quantité d'eau présente dans le système de la réaction, on utilise le composé de formule (III) en une quantité légèrement supérieure à la quantité moléculaire correspondante.

Le produit ainsi obtenu peut être purifié par les procédés respectifs 30 connus, leurs rendements sont excellents comparés au procédé classique connu en soi pour obtenir des produits purs.

Comme indiqué ci-dessus en détails, la présente invention fournit un précédent de production de céphalosporines selon lequel on a trouvé qu'en utilisant un agent de silylation totalement nouveau pour protéger le composé de formule 35 (II) avec le groupe silyle et effectuer la silylation avec une quantité moléculaire presque correspondante, on obtient un produit très pur, très intéressant du point de vue industriel.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

40 On met en suspension 2,7g d'acide 7-amin céphalosporanique dans 10ml de

chlorure d'éthylène et on ajoute 2,3g de triéthylamine, 3,1g de chlorure de méthyldiméthoxysilyle et 3,6g de N,N-diméthylaniline, puis on chauffe rapidement la solution mixte et on l'agit e fortement à 80-84°C pendant 10 minutes. Après avoir refroidi la solution résultante à 0°C, on ajoute goutte à goutte au mélange de la réaction une solution de 1,9g de chlorure de thiénylacétyle dans du chlorure d'éthylène tout en refroidissant dans de la glace. Après l'avoir fait réagir pendant environ 30 minutes, on élève le mélange à la température ambiante, et on le porte progressivement à 30 - 35°C et on le fait réagir pendant 2 heures à la même température. Après avoir ajouté 2 ml de n-butanol, et avoir agité pendant 30 minutes, on ajoute au mélange 20 ml d'un mélange d'eau et de glace, et on ajuste le pH à 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 20% tout en agitant fortement. On lave convenablement la couche organique avec de l'eau saline saturée et on la sèche sur du sulfate de magnésium. On évapore sous pression réduite le solvant de la couche organique séchée et on dissout le résidu dans de l'acétate de butyle, puis on ajoute la solution aqueuse concentrée de 0,9g d'acétate de sodium tout en la refroidissant dans de la glace, et on l'agit e. Progressivement des cristaux se déposent.. On filtre ces cristaux et on les lave avec de l'acétate de butyle, puis avec de l'acétone, et on obtient 3,4g (86%) de cristaux du sel sodique de l'acide 7-(2-thiénylacétamido)-céphalosporanique.

Le spectre d'absorption infra-rouge, le spectre d'absorption ultra-violet et le chromatogramme en couches minces du produit sont identiques à ceux de l'échantillon normalisé.

EXEMPLE 2

On met en suspension 2,7g d'acide 7-aminocéphalosporanique dans 10ml de chlorure d'éthylène et on ajoute 2,3g de triéthylamine, 2,8g de chlorure de diméthylmonométhoxysilyle et 3,6g de N,N- diméthylaniline, puis on chauffe rapidement la solution mixte et on l'agit e fortement à 80°C-84°C pendant 10 minutes, puis on la refroidit à 0°C.

D'autre part, on met en suspension 3,3g de N-(éthoxycarbonyl-propén-2-yl)- α -aminophénylacétate de potassium dans 30ml d'acétate d'éthyle, on ajoute deux gouttes de N-méthylmorpholine tout en refroidissant dans de la glace, puis on ajoute goutte à goutte la solution contenant 1,2g de chlorocarbonate d'éthyle dans 3ml d'acétate d'éthyle, et on l'agit e pendant 60 minutes afin de produire un anhydride d'acide mixte.

On ajoute l'anhydride d'acide mixte ainsi obtenu à la solution préparée au préalable, tout en refroidissant dans de la glace et on fait réagir le mélange à la même température pendant 2 heures. On filtre les matières insolubles et on évapore le filtrat sous pression réduite, on ajoute au résidu de l'eau et de la méthylisobutylcétone et on le dissout, puis on ajuste le pH à 2,0 avec de l'acide chlorhydrique dilué tout en agitant, et on laisse reposer pendant

15 minutes. On recueille séparément la couche aqueuse et on la neutralise avec de la triéthylamine, on obtient ainsi 2,3g (57%) de cristaux d'acide 7-(α -amino-phénylacétamido)céphalosporanique.

Le spectre d'absorption infra-rouge et le spectre d'absorption ultra-violet du produit sont identiques à ceux de l'échantillon normalisé.

EXEMPLE 3

On opère comme décrit dans l'exemple 2 en utilisant les mêmes conditions de réaction, excepté qu'on utilise 3,0g de N-(N,N-diméthylamino-carbonylpropén-2-yl)- α -aminophénylacétate de sodium au lieu du N-(éthoxycarbonylpropén-2-yl) - α -aminophénylacétate de potassium, et on obtient 2,7g (66,6%) de cristaux bruts du produit désiré.

EXEMPLE 4

On met en suspension 2,14g d'acide 7-amino-3-désacétoxycéphalosporanique dans 10ml de chlorure d'éthylène et on ajoute 2,5g de triéthylamine, 1,7g de dichlorure de méthylméthoxysilyle et 3,6g de N,N-diméthylaniline, puis on chauffe rapidement la solution mixte et on l'agit vigoureusement à 80 - 84°C pendant 10 minutes, et on la refroidit à -30°C.

D'autre part, on met en suspension 3,0 g de N-(N,N-diméthylaminocarbonyl-propén-2-yl)- α -aminophénylacétate de sodium dans 20 ml de chlorure de méthylène, on refroidit la solution entre -30°C et -20°C, on ajoute deux gouttes de N-méthylmorpholine, on ajoute ensuite goutte à goutte la solution contenant 1,2g de chlorocarbonate d'éthyle dans 3ml de chlorure de méthylène, et on agite le mélange à la même température pendant 2 heures. On ajoute ce mélange à la solution de la réaction préparée au préalable. On fait réagir à -30°C pendant une heure, puis à 0°C pendant une heure. On filtre le mélange de la réaction, on évapore le filtrat sous pression réduite, et on dissout le résidu en ajoutant 5ml d'eau et 50ml de méthanol, puis on ajuste son pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué tout en agitant, et on laisse reposer pendant 15 minutes. Ensuite on ajuste de nouveau son pH à 5,2 avec de la triéthylamine, et on élimine par filtration les cristaux déposés (acide 7-amino-3-désacétoxycéphalosporanique). On concentre ensuite le filtrat sous pression réduite, et on dilue le résidu avec de l'acétone, on obtient ainsi 2,4g (65,5%) de cristaux d'acide 7-(α -aminophénylacétamido)-3-désacétoxycéphalosporanique monohydraté.

Le spectre d'absorption infra-rouge, le spectre d'absorption ultra-violet et le chromatogramme sur couches minces du produit sont identiques à ceux de l'échantillon normalisé.

EXEMPLE 5

On met en suspension dans 10ml de chlorure d'éthylène, 2,14g d'acide 7-amino-3-désacétoxycéphalosporanique, et on ajoute 2,5g de triéthylamine, 1,7g de dichlorure de méthylméthoxysilyle et 3,6g de N,N-diméthylaniline, puis on

chauffe rapidement la solution mixte et on l'agitie vigoureusement à 80°C-84°C pendant 10 minutes. Après refroidissement du mélange à la température ambiante, on ajoute au mélange de la réaction 2,2g de chlorhydrate de chlorure de D(-)- α -aminophénylacétyle et on fait réagir à 20°C pendant une heure. On filtre le 5 mélange de la réaction, on évapore le filtrat sous pression réduite, et on dissout le résidu en ajoutant 5ml d'eau et 50ml de méthanol, puis on ajuste son pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué et on agite pendant 15 minutes. Ensuite, on ajuste de nouveau le pH à 5,2 avec de la triéthylamine, et on élimine par filtration les cristaux qui se sont déposés. On concentre ensuite sous 10 pression réduite le filtrat, on dilue le résidu avec de l'acétone, et on obtient 2,3g (63%) de cristaux blancs d'acide 7-[D(-)- α -aminophénylacétamido]-3-désacétoxycephalosporanique monohydraté.

EXEMPLE 6

On opère comme décrit dans l'exemple 5 en utilisant les mêmes conditions 15 de réaction, excepté qu'on utilise 2,5g de dichlorure de phénylméthoxysilyle au lieu du dichlorure de méthylméthoxysilyle, et on obtient 2,1g (57,5% de cristaux d'acide 7-[D(-)- α -aminophénylacétamido]-3-désacétoxycephalosporanique monohydraté.

EXEMPLE 7

20 On opère comme décrit dans l'exemple 5 en utilisant les mêmes conditions de réaction, excepté qu'on utilise 3,1g de chlorure de triméthoxysilyle au lieu du dichlorure de méthylméthoxysilyle, et on obtient 2,4g (65%) de cristaux d'acide 7-[D(-)- α -aminophénylacétamido]-3-désacétoxycephalosporanique monohydraté.

EXEMPLE 8

On met en suspension 2,7g d'acide 7-aminocéphalosporanique dans 10 ml de chlorure d'éthylène et on ajoute 2,5g de triéthylamine, 1,7g de dichlorure de méthylméthoxysilyle et 3,6g de N,N-diméthylaniline, et on chauffe rapidement le mélange de la réaction, puis on l'agitie vigoureusement à 80-84°C pendant 10 30 minutes. Après avoir refroidi la solution à la température ambiante, on ajoute au mélange de la réaction 2,2g de chlorhydrate de chlorure D(-)- α -amino-phénylacétyle et on les fait réagir à 15-20°C pendant quatre heures. On ajoute ensuite au mélange de la réaction 14ml d'eau, on l'agitie pendant 10 minutes, puis on recueille séparément la couche aqueuse, on ajuste son pH à 5,0 avec de 35 la triéthylamine et on la refroidit. On filtre les cristaux qui se sont déposés et on les lave avec de l'acétone à 50%, puis avec de l'acétone, et on obtient 2,53g (62,5%) de cristaux blancs d'acide 7-[D(-)- α -aminophénylacétamido] céphalosporanique.

EXEMPLE 9

40 On met en suspension dans 10ml de chlorure d'éthylène, 2,5g d'acide 7-

amino-3-méthoxyméthyl-3-céphem-4-carboxylique, et on ajoute 2,5g de triéthylamine, 1,9g de dichlorure de diméthoxysilyle, et 3,6g de N,N-diméthylaniline, on chauffe rapidement le mélange de la réaction et on l'agit vigoureusement à 40-45°C pendant 10 minutes. Après avoir refroidi la solution à la température ambiante, on ajoute au mélange de la réaction 2,2g de chlorhydrate de chlorure d' α -aminophénylacétyle et on les fait réagir à 20°C pendant trois heures et demie. Après avoir ajouté 20ml d'eau à la solution de la réaction et l'avoir agité pendant 10 minutes, on recueille séparément la couche aqueuse, on ajuste son pH à 4,5 avec de la triéthylamine, puis on la refroidit. On filtre les cristaux déposés et on les lave avec de l'acétone à 50%, puis avec de l'acétone, et on obtient 2,5g (65%) de cristaux blancs d'acide 7-(α -aminophénylacétamido)-3-méthoxyméthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Le spectre d'absorption infra-rouge et le spectre d'absorption ultra-violet du produit sont identiques à ceux de l'échantillon normalisé.

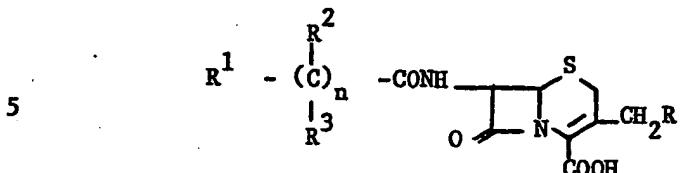
15 EXEMPLE 10

On opère comme décrit dans l'exemple 4 en utilisant les mêmes conditions de réaction, excepté qu'on utilise 3,3g de N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)- α -amino-(p-hydroxyphényl)acétate de sodium au lieu du N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)- α -aminophényl-acétate de sodium et on obtient 1,9g (52%) de cristaux d'acide 7-[α -amino-(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-désacétoxycéphalosporanique.

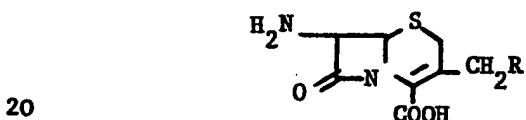
Le spectre d'absorption infra-rouge et le spectre d'absorption ultra-violet du produit sont identiques à ceux de l'échantillon normalisé.

REVENDICATIONS

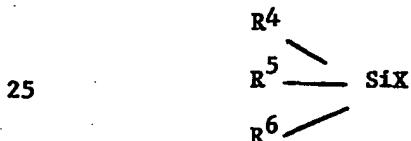
1.- Procédé de production de céphalosporines ayant la formule suivante :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe acétoxy, alcoxy ou le groupe S-R (R' représente un groupe alcoyle, aryle ou hétérocyclique), R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle, aryle, aralcoyle, aryloxy, cycloalcoyle ou hétérocyclique substitué ou non substitué, ou bien R¹ et R² peuvent conjointement former un noyau; R³ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, amino, alcoylamino, azido, alcoyloxy, alcoylthio, benzyloxycarbonyle, benzhydroxycarbonyle, β -halo-éthoxycarbonyle, β , β , β -trihaloéthoxycarbonyle ou alcoxycarbonyle et n est 10 égal à 0 ou 1, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir 15 des acides 7-aminocéphalosporaniques ayant la formule suivante :



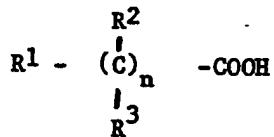
dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, avec des halogénures de silyle ayant la formule suivante :



30

dans laquelle R⁴ et R⁵ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe alcoyle, haloalcoyle, aryle, aralcoyle, alcoxy, haloalcoxy, alcoyloxy-alcoyle, aryloxy, aralcoyloxy ou un atome d'halogène, R⁶ représente un groupe alcoyloxy, aryloxy, haloalcoyloxy, ou aralcoyloxy, et X représente un atome d'halogène, en présence d'une amine tertiaire pour protéger le groupe carboxyle des acides 7-aminocéphalosporaniques en formant un groupe anhydride d'acide mixte, à faire réagir le produit ainsi obtenu en présence d'un agent de liaison acide avec des dérivés réactifs d'acide carboxylique ayant la formule suivante :

35



40 dans laquelle R¹, R², R³ et n sont tels que définis ci-dessus, puis à solvolysier le produit pour éliminer le groupe de protection.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est un atome d'hydrogène.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est un groupe acétoxy.

5 4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est un groupe alcoxy.

5.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'halogénure de silyle est le chlorure de méthylidiméthoxysilyle, le chlorure de diméthylmonométhoxysilyle, le dichlorure de méthylméthoxysilyle, le dichlorure de di-
10 méthoxysilyle, le dichlorure de phénylméthoxysilyle ou le chlorure de triméthoxy-silyle.

6.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide thiénylacétique, l'acide N-(éthoxycarbonylpropèn-2-yl)-α-aminophénylacétique, l'acide N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)-α-amino-
15 phénylacétique, l'acide N-(N,N-diméthylaminocarbonylpropèn-2-yl)-α-amino(p-hydroxyphényl)acétique ou l'acide α-aminophénylacétique.

7.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine tertiaire est la trialcoylamine.

8.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réalise la
20 réaction entre les acides 7-aminocéphalosporaniques et l'halogénure de silyle en mettant en suspension les acides 7-aminocéphalosporaniques dans un solvant, en ajoutant une amine tertiaire, un halogénure de silyle et un agent de liaison acide, puis en chauffant le mélange à une température comprise entre 20°C et 90°C.

9.- Procédé selon les revendications 1 et 8, caractérisé en ce que l'agent
25 de liaison acide est la N,N-dialcoylaniline.

10.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réalise la solvolysé en ajoutant de l'eau et (ou) un alcool aux céphalosporines protégées par un groupe silyle.

11.- Procédé selon les revendications 1 et 10, caractérisé en ce qu'on
30 réalise la solvolysé à la température ambiante ou tout en refroidissant légèrement.

12.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'alcool est l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'alcool propyle ou l'alcool butylique .